Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst

Über einen eigenartigen Fall von Carcinom der Nebenniere

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und vorgelegt

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität
in München

von

Georg Chiotelis
aus Pergamon

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Geheimrat Prof. Dr. Borst

DRESDEN und LEIPZIG 1930
Theodor Steinkopff, Verlagsbuchhandlung

Meinen lieben Eltern

Entsprechend der entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Herkunft der zwei anatomischen Teile der Nebenniere, des Marks und der Rinde, haben wir von den primär in der Nebenniere vorkommenden bösartigen Neubildungen zwei Hauptgruppen zu unterscheiden: die medullären und die kortikalen bösartigen Nebennierengeschwülste.

Zu den medullären bösartigen Nebennierentumoren, also zu den bösartigen Tumoren der Nebenniere, die von dem, dem sympathischen Nervensystem entwicklungsgeschichtlich nahestehenden Nebennierenmark ausgehen, sind wohl in erster Linie die sog. Neuroblastome zu rechnen; sie gehören nach einer Einteilung der (echten) Neurome, die ich der Arbeit von Pick und Bielschowsky „Über das System der Neurome" entnehme, zu den unausgereiften Neuromformen und entsprechen in ihrem Aufbau dem embryonalen Sympathikus, und zwar in einem Stadium der Entwicklung, in dem die sympathischen Bildungszellen (Sympathogonien) noch keine weitere Differenzierung in neurogliöse Zellen einerseits, in chromaffine Zellen anderseits, aufweisen.

Bestehen die Tumoren aus reiferen Ganglienzellen, so spricht man von Ganglioneuromen bzw. Ganglioglioneuromen. Paragangliome oder chromaffine Geschwülste sind die aus phäochromen oder chromaffinen Zellen bestehenden Nebennierengeschwülste. Diese zwei letzten Geschwulstarten der Nebenniere gehören zu den ausgereiften bzw. ausreifenden Formen der echten blastomatösen Wucherungen des sympathischen Nervengewebes und sind durch ihre Benignität charakterisiert; und zwar — je reifer sie sind, desto gutartiger sind sie. Bemerkenswert ist noch, daß die Ganglioneurome häufiger auf der linken Körperseite lokalisiert sind und daß das weibliche Geschlecht bevorzugt zu sein scheint.

Um zu den Neuroblastomen kurz zurückzukommen, so bestehen sie mikroskopisch aus Sympathogonien, kleinen, lymphozytenähnlichen Zellen mit dunklem, chromatinreichem Kern und wenig Protoplasma und aus Sympathoblasten, etwas größeren Zellen mit bläschenförmigem, hellem Kern und etwas breiterem Protoplasmasaum. Es sind auch Tumoren beschrieben, die nur Sympathogonien, aber keine Sympathoblasten enthalten. Neben diesen Zellen finden sich Fasern, welche an vielen Stellen zu wirren Haufen angeordnet sind, um die sich die Zellen in einem oder mehreren konzentrischen Kreisen gruppieren (Rosetten). Neben diesen Rosetten finden sich auch Faserbündel in einigen Tumoren, d. h. die Fasern sind parallel eingeordnet

und zu breiten Strängen verbunden. Über die Deutung der feinen Fasern wurde lange gestritten. Schilder und Küster betrachteten sie als Gliafasern, während verschiedene andere Autoren, insbesondere Wright, sie als embryonale Nervenfasern darstellen.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle von Neuroblastom zeigen als Charakteristikum alle eine kongenitale Anlage, dagegen in bezug auf Größe, Oberfläche und Malignität große Verschiedenheiten. Nach Landau soll die Größe des Tumors dem Alter des Trägers umgekehrt proportional sein. Die Geschwülste zeigen ein sehr rasches Wachstum und sind überhaupt bösartig; auch hier wieder, je unreifer sie sind, also je mehr sie aus undifferenzierten, sympathischen Bildungszellen bestehen, desto bösartiger sind sie. Als weiteres Zeichen der Malignität finden sich Metastasen, die zum Teil auf dem Lymphwege, aber auch auf dem Blutwege zustande kommen. Prädilektionsstellen für die Metastasen sind in erster Linie die Lymphdrüsen und die Leber; weiter sind noch zu nennen das Knochensystem, insbesondere die Schädelknochen, die Lungen und das Mediastinum.

Die Geschwülste werden außer in der Nebenniere auch primär in der Leber gefunden; es sind aber auch in anderen Teilen des Körpers, z. B. im Uterus (Pick) oder allgemein in der Beckenhöhle (Alezais) Fälle von Neuroblastom beschrieben worden. In der Nebenniere sind die Tumoren nicht selten doppelseitig, was auf die Möglichkeit einer multiplen Anlage hinweist.

Der erste zum Typus der Neuroblastome gehörige Tumor wurde 1891 von Marchand beschrieben. Es war eine kirschgroße Neubildung der rechten Nebenniere bei einem 9 Monate alten Kinde. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich eine feinfaserige Grundsubstanz und Zellen mit rundlichen, blassen Kernen und sehr zartem Protoplasma. Marchand stellte eine auffallende Ähnlichkeit der zelligen Elemente mit Nervenzellen aus dem fötalen Leben, besonders mit Zellen des Sympathikus fest und faßte sie als unreife Zellen desselben auf. Nach seiner Ansicht würden sich diese Tumorzellen während des späteren Lebens wohl zu Ganglienzellen differenziert haben.

Einen weiteren Fall von „Ganglioma sympathicum embryonale" beschreibt Pick (1912), bei dem er ebenfalls Zellen vom Typ der sympathischen Bildungszellen und parallelfaserige Bündel feinster Nervenfasern fand. Pick weist auf die Malignität dieser Geschwulstart und das Vorkommen speziell bei Kindern und Neugeborenen hin, sowie auf den häufigsten Sitz in der Nebenniere.

Fast gleichzeitig schildert Landau in einer ausführlichen Arbeit „Über die malignen Neuroblastome des Sympathikus" drei von ihm beobachtete Fälle, die alle drei zu den sympathischen Neuroblastomen

zu rechnen seien. — Der erste Tumor, eine retroperitoneale Neubildung, von der Größe eines Apfels, bei einem 8 Monate alten Mädchen, liegt der unteren Lendenwirbelsäule an und steht im Zusammenhang mit dem Sympathikus und den sympathischen Paraganglien an der Aorta. — Ausgedehnte Metastasen in der Leber. — Der zweite, eine übermannsfaustgroße Geschwulst, hat sich an der Stelle der rechten Nebenniere eines 2½ Jahre alten Mädchens entwickelt. — Metastasen fanden sich in den prävertebralen Lymphknoten, in den Rippen und in den Schädelknochen. — Bei dem dritten Falle handelt es sich um blastomatöse Wucherungen in beiden Nebennieren mit diffuser Metastasierung in der Leber. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß alle drei Fälle aus denselben zelligen Elementen aufgebaut sind, aus Elementen, die „in der physiologischen Ontogenese den Bildungszellen des sympathischen Nervensystems entsprechen".

Herxheimer beschreibt bei einem 1½monatigen Kinde einen Tumor der rechten Nebenniere maligner Art. Mikroskopisch bietet er dasselbe Bild wie die früher beschriebenen Tumoren dieser Art: Sympathische Bildungszellen und feinste Nervenfasern ohne Markscheiden. Fertige Ganglienzellen oder chromaffine Zellen sind nirgends nachweisbar. Verfasser rechnet seinen Tumor zu den unausgereiften Formen der Nebennierenmarktumoren. Herxheimer war übrigens der erste, dem es gelang, diese feinen Nervenfasern als solche nachzuweisen.

Als weitere zum Typus der Neuroblastome gehörige Tumoren sind noch zwei im Jahre 1917 beschriebene Fälle, beide aus dem pathologischen Institut der Universität München, zu erwähnen. Schott schildert einen überkindskopfgroßen, ovoiden, im rechten Spatium retroperitoneale gelegenen Tumor mit Metastasen in den paraortalen Lymphdrüsen, bei einem an der Ruhr verstorbenen Soldaten. Mikroskopisch besteht die Geschwulst zum größten Teil aus Sympathogonien; doch hier und da sieht man auch Zellen, „deren Entwicklung bereits in der Richtung auf Ganglien- oder Markzelle hin weiter fortgeschritten ist". Er bezeichnet seinen Tumor als „malignes Neuroblastom" des sympathischen Anteils der rechten Nebenniere.

Beim zweiten Falle handelt es sich um einen kindskopfgroßen Tumor der linken Nebenniere bei einem drei Jahre alten Kinde; klinisch hatte der Fall ganz den Eindruck eines Chloroms gemacht. Bei der Sektion ergab sich jedoch ein großer, stellenweise stark zerfallener Tumor der linken Nebennierengegend mit zahlreichen Lymphdrüsen- und Knochenmetastasen. Mikroskopisch fanden sich wiederum die kleinen dunklen, chromatinreichen und die größeren hellen chromatinärmeren Zellgebilde und die fibrilläre Zwischensubstanz.

Wir kommen nun zu der zweiten Hauptgruppe von bösartigen

Geschwülsten der Nebenniere, zu den kortikalen malignen Geschwülsten. Es sind das die sarkomatösen und die karzinomatösen Nebennierentumoren. Es sei aber gleich betont, daß damit nicht gesagt sein soll, daß nicht auch aus Nebennierenmarkselementen Geschwülste von sarkomatösem bzw. karzinomatösem Charakter hervorgehen können. Felix Fränkel beschreibt eine sarkomatöse Geschwulstbildung in beiden Nebennieren bei einem 18jährigen Mädchen, von der er annimmt, daß die Marksubstanz als ihr „Muttergewebe" anzusehen sei. Dafür sprechen ihre den Markzellen ähnlichen zelligen Elemente und vor allen Dingen das Verhalten der Geschwulstgefäße, welches, wie er sagt, dem in der normalen Marksubstanz vollständig entspricht. Tuczek bezeichnet neuerdings als den wirklichen Ausgangspunkt der Melanosarkome die pigmentierten Ganglienzellen des Nebennierenmarks, im Gegensatz zu früheren Angaben, wonach dieselben von der Zona reticularis der Nebennierenrinde ausgehen sollen. Obwohl also diese Gruppe von Nebennierentumoren allgemein als kortikale, also von der Nebennierenrinde ausgehend bezeichnet wird, ist es doch nicht immer leicht, den Ausgangspunkt derselben festzustellen; eine Frage, die uns auch weiter unten bei der Beschreibung unseres eigenen Falles beschäftigen wird.

Zu den Geschwülsten von sarkomatösem Charakter gehören vor allen Dingen die Melanosarkome; es sind das die meist doppelseitigen und gewöhnlich mit Metastasen in verschiedenen Organen verbundenen echten Melanosarkome oder Melanome der Nebennieren (pigmentierte Nebennierengeschwülste), die das Organ ziemlich diffus einnehmen und deren Pigment dem echten Melanin gleich ist (M. B. Schmidt).

Über einen solchen „doppelseitigen, primären melanotischen Nebennierentumor" berichtet Tuczek. Es handelte sich hier um kleinhühnereigroße, dunkelgefärbte Geschwülste beider Nebennieren bei einer 38jährigen Frau. Beiderseits war, noch makroskopisch erkennbar, Nebennierengewebe erhalten. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich als Grundlage beider Tumoren ein homogenes zell- und gefäßarmes Bindegewebe; in dieses Bindegewebe hinein waren, in kurzen Abständen voneinander, gefäß- und zellreiche Partien eingelagert, die aus einem mehr oder weniger festen Gefüge von Zellen mit runden und ovalen Kernen bestanden. Zwischen diesen Tumorzellen lagen, aber nur ganz spärlich, auch Pigmentzellen, die ein „körniges, goldgelbes Pigment" enthielten. Dieses Pigment hatte eine Ähnlichkeit mit dem Pigment der Ganglienzellen, besonders in der „Intensität der Färbung", so daß Tuczek die Entstehung der Neubildung aus „embryonal mißbildeten oder mangelhaft differenzierten Zellkomplexen des Neuroepithels" für sehr wahrscheinlich hält. Er bezeichnet daher diese

von der sympathischen Komponente der Nebenniere ausgehenden Tumoren als „melanotische Sympathikusgeschwülste".

Einen Fall von primärem Sarkom der Nebenniere stellt der schon oben kurz skizzierte von Fränkel beschriebene Fall dar. Es handelt sich um eine Geschwulstbildung in beiden Nebennieren bei einem 18jährigen Mädchen. Der mehr als faustgroße Tumor der linken Nebenniere war in frischem Zustand von äußerst weicher Konsistenz, umgeben von Fettgewebe, das einer kapselartigen Umhüllungsmembran auflag und von vielen großen Gefäßen durchzogen war. Auf dem Durchschnitt war eine Struktur kaum zu erkennen. Die ganze Masse machte den Eindruck, als ob sie nur aus „geronnenem Blut" bestände. Die in der rechten Nebenniere sitzende Geschwulst war haselnußgroß, von mäßig fester Konsistenz, umgeben von noch erhaltenem normalen Nebennierengewebe. Auf dem Durchschnitt ließ sich schon mit bloßem Auge als äußerste Schicht eine nicht scharf abgegrenzte Zone normaler Rindensubstanz erkennen, was sich auch mikroskopisch bestätigte; von Marksubstanz war dagegen nichts erhalten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich neben spindelförmigen Zellen große, riesenzellenähnliche Zellen von unregelmäßigen Formen, mit feinkörnigem Protoplasma und zwei, drei, auch mehr großen Kernen, von denen jeder ein bis drei kleine Kernkörperchen enthielt; nach der Mitte des Tumors zu nahmen diese Riesenzellen an Zahl ab, so daß dort nur die Spindelzellen, ebenfalls mit körnigem Protoplasma, aber nur einem großen Kern und einem Kernkörperchen übrig blieben. Fränkel hält diese großen mehrkernigen Zellen für Abkömmlinge der Nebennierenmarksubstanz, welche sich in Proliferation befänden, und bezeichnet daher seinen Fall als ein vom Mark ausgehendes Sarkom der Nebenniere.

Über die karzinomatösen Geschwülste der Nebenniere fand ich in der Literatur, soweit ich sie überschen kann, folgende Angaben:

Im Jahre 1896 wird von Manasse von einem primären doppelseitigen Nebennierenkarzinom berichtet bei einer 43 Jahre alten Frau. Es handelte sich um eine Tumorbildung, die in die Leber, in die Knochen und die Dura mater Metastasen gemacht hatte. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte die Neubildung einen entschieden krebsartigen Charakter: Stränge und Zapfen, welche in einem bindegewebigen Stroma lagen und recht oft große Dimensionen erreichten. Die Geschwulstzellen waren groß, meist polyedrisch, und zeigten eine epitheliale Anordnung. Das Tumorgewebe hatte nirgends eine Ähnlichkeit mit normalem Nebennierengewebe. Manasse leitet die Geschwulst von den spezifischen Organelementen ab, wobei die Frage nach dem Ausgangspunkt, ob Rinde oder Mark, offengelassen wird.

Ritchie und Bruce teilen einen ganz ähnlichen Fall eines Karzinoms beider Nebennieren und beider Lungen mit, wobei die Nebennierentumoren die primären gewesen sein sollen. Die Nebennieren waren etwa walnußgroß und nicht mit der Umgebung verwachsen. Hinter dem Magen, zwischen ihm und dem Pankreas, fand sich eine Kette haselnußgroßer, derber Drüsen, außerdem ausgedehnte Lymph- und Bronchialdrüsenmetastasen. Die mikroskopische Untersuchung der Nebennierengeschwülste ergab eine starke Wucherung von großen epithelialen Zellen, etwas unregelmäßig in den Maschen eines dichten fibrösen Stromas angeordnet. Die Autoren geben die Marksubstanz als den Ausgangspunkt der Geschwulst an.

Einen „primären angeborenen malignen Tumor der Nebenniere" von der Größe eines Kindskopfs beschreibt Dobbertin bei einem 14 Monate alten Kinde. Die Geschwulst ist von einer dünnen fibrösen Kapsel umgeben, aus der sie sich leicht ausschälen läßt, ihre Oberfläche ist grobhöckerig, ihre Konsistenz markig weich. — Auf dem Durchschnitt erscheint der Tumor aus zahlreichen Einzelknoten zusammengesetzt, zwischen denen Züge von derberem, gelblich weißem Zwischengewebe verlaufen. Vom Nebennierengewebe ist nichts erhalten. Mikroskopisch weist die Geschwulst einen alveolären Bau auf; feine, dünne bindegewebige Stromazüge teilen das Tumorgewebe in kleine rundliche oder ovale Zellhaufen oder Alveolen ab. Die eigentlichen Geschwulstzellen sind große, meist polygonale, zum Teil auch rundliche Zellen mit reichlich entwickeltem, zum Teil homogenem Protoplasma. Die Kerne der Geschwulstzellen sind meist rund, zum Teil auch oval, färben sich intensiv mit Hämatoxylin und zeigen ein dichtes Chromatingerüst. Neben diesen Zellen finden sich, regellos gemischt, auch Riesenzellen mit einem oder mehreren Riesenkernen. — Dobbertin bezeichnet seinen Tumor als „kongenitales Karzinom der Nebenniere".

Über einen weiteren interessanten Nebennierenkrebs mit ungewöhnlichen endokrinen Erscheinungen berichtet Walters. Bei einer 37 Jahre alten Frau stellten sich eigenartige Störungen ein: erst Hauterytheme, Akne, Komedonen, Hypertrichose; dann Atrophie der Zungenpapillen, Müdigkeit, Alopecie; Aufhören der Menses, Änderung der Stimme, Gewichtzunahme, ferner Hyperglykämie und Glykosurie. Als Ursache dieser Störungen fand sich ein maligner epithelialer Tumor der Nebenniere. Die rechte Nebenniere war hypoplastisch; Hypophyse, Zirbel und Ovarien waren normal.

Wie aus dieser kurzen Übersicht hervorgeht, wurden in der Literatur nur relativ wenige Fälle von primärem Karzinom der Nebenniere beschrieben, so daß die Veröffentlichung eines weiteren, und zwar, wie

wir sehen werden, mit gewissen Besonderheiten verbundenen Falles, durchaus berechtigt erscheint.

Es handelt sich um eine 48jährige Frau E. M., die wegen chronischer Herzerkrankung in die hiesige zweite medizinische Klinik am 29. 12. 1926 aufgenommen wurde. Die Familienanamnese ergibt nichts Besonderes. Ihre Krankengeschichte war kurz folgende:

Schon vor zirka 18 Jahren lag die Patientin im Krankenhaus wegen Herzbeschwerden mit häufigen Ohnmachten. Sie erholte sich wieder und wurde arbeitsfähig.

In den letzten vier Jahren traten erneut Herzbeschwerden auf; das Atmen wurde ihr schwer, besonders beim Treppensteigen. Sie wurde häufig schwindlig und ohnmächtig. Dazu kam quälender Husten in jedem Winter.

Seit einigen Monaten verschlechterte sich ihr Zustand rapide. Es traten Ödeme in den Beinen auf. Patientin konnte nur noch sehr mühsam Luft bekommen, hatte dauernd stärkstes Herzklopfen und war schwindlig. Wegen dieser Beschwerden suchte sie die Klinik auf.

Hervorzuheben ist, daß klinische Symptome von seiten des Nebennierentumors fehlten, insbesondere etwa charakteristische Hautveränderungen. Blutdruck: 180/90, Blutbild: rote Blutkörperchen 4,020,000, weiße Blutkörperchen 17,000.

Die Patientin starb am 15. 1. 1927. Die im pathologischen Institut von Herrn Prof. Dr. Groll vorgenommene Sektion ergab folgenden

Befund:

Mittelgroße weibliche Leiche; Totenstarre vorhanden, die Haut ist blaß, das Fettgewebe über Brust und Bauch gut entwickelt; links, bis zur Mitte des Oberschenkels, ist der Fuß rot verfärbt, ebenso die Haut des Unterschenkels. Die Haut hebt sich zum Teil in Blasen ab. Keine Drüsenschwellungen, keine Ödeme. Das Gesicht etwas gedunsen. Rechts in der Parotisgegend eine leichte Schwellung des Gesichts. Die Mamma enthält mäßig viel Drüsensubstanz, keine Geschwülste.

Thorax: Die Rippenknorpel schneiden sich leicht, zum Teil sind sie etwas verknöchert. — In der linken Pleurahöhle etwas Flüssigkeit, ebenso im Herzbeutel. Die linke Lunge frei beweglich. — In der rechten Pleurahöhle keine freie Flüssigkeit. — Thymus nur als Fettgewebe erkennbar: ohne Drüsengewebe. — Das Herz ist etwas größer als die Faust der Leiche. Die Spitze wird vom linken Ventrikel gebildet. Die venösen Ostien gehörig weit. — Im rechten Ventrikel und Vorhof Speckhaut und Cruor. Der rechte Vorhof ist erweitert. Die Trikuspidalis zeigt keine Auflagerungen. Das rechte Herzohr zeigt keine Thromben. — Pulmonalklappen frei beweglich. Auf den Mitralsegeln einige kleine Wärzchen aufgelagert. Die Wand des linken Ventrikels etwa um die Hälfte verdickt.

Segel: Die Aortenklappen zeigen kleine gelbliche Einlagerungen. Die Intima der Aorta zeigt einige Narben. In der Karotis Verfettung und leichte Verdickung der Intima, die nach der Peripherie etwas zunimmt. — Die linken Kranzarterien weit, kleine weißliche Einlagerungen. — Herzmuskel gelbrot; fleckige Degenerationen, keine Schwielen. — Speiseröhre: Schleimhaut blaß, keine Venenerweiterung. — Tonsillen beiderseits nicht vergrößert. Einige Krypten in den Tonsillen mit einigen Pfröpfen. — Im Rachen und Bronchien schaumige Flüssigkeit; Schleimhaut gerötet. Die Drüsen an der Bifurkation klein, Kohleeinlagerungen; keine Kalkeinlagerungen. Die Schilddrüse zeigt besonders rechts eine Vergrößerung, aber auch links. Die Schnittfläche zeigt bräunliche, zystische, weißliche Knoten. Zum Teil sind weißliche, schwielige Umwandlungen zu sehen. — Die Pleura der Lungen glänzend. Im linken Unterlappen sind einige Partien etwas eingesunken. Der Oberlappen ist blutreich; schaumige Flüssigkeit läßt sich abstreifen. Der Luftgehalt nirgends aufgehoben. Der Unterlappen etwas saftreicher als der Oberlappen, besonders in den hinteren Partien. Die Konsistenz etwas vermehrt. Der Mittellappen ist nicht vollständig abgegrenzt vom Oberlappen. Der rechte Ober- und Unterlappen lufthaltig; Kohleeinlagerungen. Im Unterlappen vermehrter Schaumgehalt; reichlich Blutgehalt.

Bauch: Beim Herausnehmen des Darmes finden sich Verwachsungen zwischen dem linken Eierstock und den linken Adnexen und dem Sigmoid. Appendix frei beweglich. — In der linken Nebenniere eine pflaumengroße, knotige Geschwulst, die überall eingekapselt ist und fleckigrot aussieht. Die Rinde der Nebenniere ist fetthaltig. — Die rechte Nebenniere zeigt erweichtes Mark; im übrigen auch gelbliche Rinde. — Die linke Niere läßt sich gut aus der Kapsel schälen; auf dem Schnitt ist die Rinde etwas verschmälert. — Die rechte Niere zeigt Reste embryonaler Furchung. Einige kleine Narben sind zu sehen. Rechts sind die narbigen Herde deutlicher wie links. Starkes Ödem der Nierenbeckenschleimhaut. Die Drüsen in der Leistengegend enthalten viel Fettgewebe. Bei Präparation der Bauchaorta und der Arteria iliaca und femoralis ist bis zur poplitea eine Thrombose festzustellen. — Die Milz ist etwas groß, dunkelrot, ziemlich weich. Die Follikel sind gut sichtbar. — Die Magenschleimhaut ist mit Schleim bedeckt; keine Narben. Duodenum O. B. — Gallenwege gut durchgängig, keine Steine in der Gallenblase. Pfortader durchgängig. — Die Leber ist gehörig groß, gut gezeichnete Schnittfläche. Pankreas zeigt körnige Beschaffenheit. — Am Uterus ein pendulierendes Myom. — Blasenschleimhaut gerötet. — Die Adnexe zeigen geringe Verwachsungen. —

Hirn: multiple Erweichungsherde in der Rinde.

Wie aus dem Sektionsprotokoll hervorgeht, wurde bei der 48jährigen Frau als Nebenbefund ein etwa pflaumengroßer, knotiger, mit der linken Nebenniere zusammenhängender Tumor gefunden. Die Geschwulst schien im übrigen gut eingekapselt zu sein, nirgends besonders adhärent. Tumorähnliche Knoten waren in der Umgebung nicht zu finden. — Auch eine Beziehung der Neubildung zum Bauchsympathikus oder Plexus solaris konnte makroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Hervorzuheben wäre noch, daß der Tumor irgendeinen Einfluß (Kachexie) auf den Allgemeinzustand der Patientin nicht gehabt zu haben schien. —

Der in Formol fixierte Tumor ist von kugliger, eiförmiger Gestalt, ringsum von Fettgewebe bedeckt. Nach Entfernung dieses Fettgewebes zeigt sich eine stärkere Bindegewebshülle um den Tumor, die wie eine bindegewebige Kapsel wirkt. Am oberen Pol des Tumors sind makroskopisch noch deutlich Nebennierenreste zu erkennen. Die Schnittfläche der Geschwulst zeigt keine auffallenden Strukturen, sondern ein ganz homogen erscheinendes, graurötliches Gewebe von mäßig harter Konsistenz.

Bevor wir den mikroskopischen Aufbau kennenlernen, soll die in Anwendung gebrachte Technik kurz angegeben werden:

Der Tumor wurde, wie schon erwähnt, in Formol gehärtet. Nach der Härtung wurden verschiedene Stücke aus der Geschwulst selbst, andere aus der Verbindungsstelle mit der Nebenniere, entnommen und in Paraffin eingebettet. Von einem anderen Teil wurden zur Fettfärbung mit Sudan III Gefrierschnitte angefertigt. Gefärbt wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Bielschowsky, Sudan III und Nilblausulfat.

Eine Untersuchung auf chromaffine Zellen konnte leider nicht mehr vorgenommen werden, da das Material in Formol fixiert war. —

Die mikroskopischen Befunde in den verschiedenen Präparaten fasse ich bei der Darstellung zusammen:

Zunächst erscheint es wichtig, die Beziehungen des Tumors mit dem noch vorhandenen Nebennierenrest klarzustellen: es zeigt sich, daß zwischen dem normalen Nebennierengewebe und dem Tumor ein nicht sehr breiter, aber nirgends unterbrochener Bindegewebszug liegt, so daß also der noch vorhandene Nebennierenrest nicht direkt mit dem Tumor in Zusammenhang steht; jedoch ist die Anordnung der Nebennierenzellen schon an einer Stelle diesseits des erwähnten bindegewebigen Streifens nicht mehr so ganz regelmäßig; der regelmäßige Aufbau der Nebennierenrinde ist hier durch Bindegewebzüge gestört, die Rindenzellen scheinen durch diese unregelmäßige Anordnung des binde-

gewebigen Stromas verdrängt, das ganze Bild an dieser Stelle entspricht nicht mehr dem normalen Nebennierengewebe, ohne daß man aber hier schon von geschwulstmäßiger Entartung sprechen kann, wenngleich doch einzelne dieser zelligen Elemente gegen die den Tumor abgrenzende bindegewebige Kapsel wie infiltrierend vorzudringen scheinen. —

Auch in den zwischen dem Tumor und dem Nebennierenrest liegenden Bindegewebsstreifen sind einzelne Zellen eingelagert, die nicht nur in ihrem Aussehen und ihrem gewebigen Aufbau, sondern auch in ihrem färberischen Verhalten mit Nebennierenrindezellen identisch zu sein scheinen; sie geben wie die Zellen der Nebennierenrinde eine positive Sudanreaktion und unterscheiden sich dadurch von den Zellen des eigentlichen Tumors, welche diese Reaktion nicht geben. — Die Frage, ob es sich nicht hier um eingesprengte Nebennierenrindenkeime handelt, möchte ich vorläufig nicht näher erörtern. —

Wir wollen nun zur Untersuchung des eigentlichen Tumors übergehen:

Er zeigt ein ziemlich ausgedehntes Stroma aus vielfach miteinander verflochtenem fibrillärem Bindegewebe, mit reichlicher Vaskularisation. — In diesem bindegewebigen Stroma liegen vielfach, in größeren oder kleineren Nestern angeordnet, teilweise auch Zapfen bildend, die Geschwulstzellen; diese sind in der Hauptsache große epithelähnliche Zellen mit relativ großem bläschenförmigem Kern und runder oder länglich-runder Gestalt. Das Protoplasma ist fein gekörnt, ziemlich reichlich, mit Eosin blaßrosa färbbar. Der Kern färbt sich mit Hämatoxylin intensiv blau und läßt vielfach deutlich ein feines Chromatingerüst erkennen. —

Neben diesen eben beschriebenen Zellen finden sich, zwar etwas weniger zahlreich, aber doch als wesentliches Geschwulstelement hervortretend, noch andere Zellen, die fast doppelt so groß und von mannigfacher Gestalt sind. Es sind dies fast an Riesenzellen erinnernde rundliche oder mehr polyedrische große Zellen mit reichlich gekörntem Protoplasma und einem großen, oft etwas exzentrisch liegenden länglichen oder mehr rundlichen Kern, dessen intensive Färbung eine feinere Kernstruktur meist nicht erkennen läßt. Diese großen Zellen sind vielfach einzeln oder zu mehreren in den oben beschriebenen Nestern anzutreffen, an manchen Stellen sind sie auch, und dann in größerer Zahl, diffus neben den kleineren Geschwulstzellen, im Bindegewebe verstreut. —

Trotz dieser im großen und ganzen unregelmäßigen Anordnung der Tumorzellen sind doch oft auch die Anfänge einer gewissen geweblichen Struktur zu erkennen, insofern, als die Tumorzellen vielfach doch eine Anordnung in mehr oder weniger voneinander abgegrenzten

Zügen oder Säulen aufweisen, die parallel zueinander gerichtet sind. Wenn auch von einer Regelmäßigkeit oder einer eindeutigen Durchführung dieser Anordnung nicht gesprochen werden kann, so kommen doch Bilder zustande, die an die Zona fasciculata der Nebennierenrinde erinnern können.

Das die Kapsel des Tumors bildende Bindegewebe zeigt vielfach gegen den Tumor hin keine scharfe Abgrenzung; es ist vielmehr an manchen Stellen zu beobachten, daß sowohl einzelne feinere bindegewebige Züge der Kapsel gegen das Tumorinnere zu verlaufen, also mit dem Stroma des Tumors Verbindungen eingehen, als auch, daß die Geschwulstzellen in das Bindegewebe der Kapsel eindringen. Wir haben es hier also zweifellos mit einem infiltrierenden Wachstum des Tumors gegen die ihn umhüllende Bindegewebskapsel zu tun.

Das mikroskopische Bild der Neubildung ist also das einer epithelial-bösartigen Geschwulst. Wenn wir von histologischem Bilde einen Schluß ziehen dürfen auf den Grund der Malignität des Tumors, so gewinnen wir den Eindruck, daß wir es mit einer sehr bösartigen Geschwulst zu tun haben. Zwar erinnern die in Bindegewebszüge eingeschlossenen Zellnester und die Anordnung der Geschwulstzellen in soliden Zapfen sehr an das Bild eines soliden Karzinoms; doch wird diese an eine gewisse Regelmäßigkeit erinnernde Anordnung immer wieder durchbrochen durch diffus im Gewebe eingelagerte große und kleine Geschwulstzellen von mannigfachem Aussehen. — Wenn wir auch an einzelnen Stellen noch eine gewisse Differenzierungshöhe der Zellen erkennen können, die an Nebennierengewebe erinnert, so sind doch anderseits wieder vielfach die Zellen von einer so ausgesprochenen Polymorphie, daß es oft unmöglich ist, zu erkennen, welcher Art, ob epithelial oder mesenchymal diese Zellen sind. Gerade diese Mannigfaltigkeit der Zellgrößen und Zellformen durfte doch sehr für ein sehr malignes Wachstum sprechen.

Im Gegensatz zu dieser histologisch ausgeprägten Malignität steht die klinische Gutartigkeit des Tumors, die neben dem Fehlen irgendwelcher klinischer Anzeichen und neben dem Fehlen von Metastasen sich anatomisch auch dadurch zu dokumentieren scheint, daß der Tumor nicht infiltrierend die Umgebung zerstört, sondern sich durch eine bindegewebige Kapsel selbst eine Grenze gibt. Innerhalb des Tumors allerdings läßt sich, wie schon erwähnt, ein infiltrierendes Wachstum gegen die ihn abgrenzende Kapsel zu deutlich beobachten.

Was den Ausgangspunkt der Neubildung anbetrifft, so ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Rinde der Nebenniere das Muttergewebe der Geschwulst ist. Dafür spricht vor allem die schon erwähnte, an vereinzelten Stellen beobachtete Ähnlichkeit der An-

ordnung des Tumorgewebes mit der des normalen Nebennierenrindengewebes. Weiterhin scheint mir dafür auch das histologische Bild an der Übergangsstelle zwischen dem Tumor und dem normalen Nebennierengewebe zu sprechen. Ich habe oben schon erwähnt, daß die Nebennierenrinde an der Stelle, die durch den bindegewebigen Streifen von dem eigentlichen Tumor getrennt ist, nicht mehr ihren regulären Bau zeigt, sondern bereits ein tumorähnliches Bild aufweist. Ferner habe ich beschrieben, daß innerhalb des bindegewebigen Streifens Zellelemente sich befinden, die wir vielleicht als versprengte Rindenzellen ansprechen dürfen. — Es ist wohl die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß diese versprengten Nebennierenkeime Anlaß zur Geschwulstbildung gegeben haben. Ebenfalls möglich, wenn auch ziemlich unwahrscheinlich, wäre noch, daß die Stelle der in ihrer normalen Anordnung gestörten Nebennierenrinde, die ich oben beschrieben habe, der Ausgangspunkt des Tumors sei, wobei man sich vorstellen müßte, daß durch die Reaktion des Bindegewebes auf die Tumorbildung hin, sekundär durch eine Kapselbildung diese Ursprungsstelle des Tumors wieder außerhalb desselben zu liegen kam. —

Als dritte Möglichkeit möchte ich noch erwähnen, daß der Tumor durch maligne Entartung aus einem Adenom der Rindensubstanz hervorgegangen sein könnte. Wir würden dadurch vielleicht auch eine Erklärung für die klinische Gutartigkeit haben, wenn wir nämlich annehmen wollten, daß sich der Tumor noch in den Anfangsstadien der malignen Entartung befände und noch nicht Zeit gehabt hätte, durch infiltrierendes und destruierendes Wachstum in seine Umgebung und durch Metastasenbildung seine Malignität zu erweisen. Da wir ja allerdings über die Wachstumsgeschwindigkeit bei Tumoren nur dürftige Kenntnisse haben, könnten wir über den Zeitpunkt dieser eventuell malignen Entartung eines vorher gutartigen Tumors nicht einmal Vermutungen anstellen. Auf jeden Fall würden wir bei jeder dieser Möglichkeiten die Nebennierenrindenzellen als Mutterzellen des Tumors anzusehen haben. —

Wir haben also vor uns einen dem histologischen Bilde nach im allgemeinen wenig differenzierten bösartigen epithelialen Tumor der Nebenniere, der als Nebenbefund bei einer 48 Jahre alten Frau gefunden wurde und dessen Ausgangspunkt mit Wahrscheinlichkeit in der Nebennierenrinde zu suchen ist.

Der Tumor unterscheidet sich von den in der Literatur beschriebenen wenigen Fällen von Nebennierenkarzinom durch seine klinische Gutartigkeit und besonders durch das Fehlen von irgendwelchen Metastasen. Am ehesten vergleichbar wäre er mit dem von Dobbertin be-

schriebenen Tumor. Wenigstens lassen sich, außer dem Fehlen von Metastasen, auch noch gewisse histologische Ähnlichkeiten mit diesem nachweisen, wenn auch dort eine höhere Differenzierung zur Drüsenbildung hin vorhanden war, die in unserem Falle fehlte.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. Borst erlaube ich mir für die Übergabe des Themas und Herrn Dr. Borger für liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Georg Chiotelis, bin als Sohn des Kaufmanns Aristides Chiotelis und dessen Ehefrau geb. Laphtzi am 15. Dezember 1902 in Pergamon geboren und habe die Volksschule zu Pergamon und die Mittelschule und das Gymnasium zu Mytilene absolviert. Hernach habe ich die Universität besucht: 3 Semester in Athen, 4 Semester in Würzburg und die übrigen in München. Im Wintersemester 1926/27 habe ich in München die ärztliche Prüfung bestanden.

Literatur.

1. Beneke: Beitr. zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol. Bd. 30. 1901.
2. Borst: Geschwulstlehre 1902.
3. Borst: Verhandlungen der medizinischen Gesellsch. i. Würzburg: Referat in der Berliner klinisch. Wochenschr. 1897.
4. Brüchanow: Zeitschr. für Heilkunde Bd. 20. 1899.
5. Busse: Virch.-Archiv Bd. 157.
6. Dobbertin: Virch.-Archiv 1900.
7. Felix Fränkel: Virch.-Archiv Bd. 103. 1886.
8. v. Fischer: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 83. 1922.
9. Freund: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 13.
10. Friedrich: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10.
11. Geller: Über ein Ganglioneurom der Nebenniere. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913.
12. Held: Entwicklung des Nervengewirbes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909.
13. Herxheimer: Zieglersche Beiträge Bd. 57, 1913.
14. Hook: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 7. 1911.
15. Hook: Inaug.-Dissertation 1911.
16. Landau: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11. 1912.
17. Lorentz: Virch.-Archiv 1870
18. Lubarsch: Virch.-Archiv Bd. 135. 1894.
19. Luksch: Beitr. zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol. Bd. 35. 1912.
20. Manasse: Virch.-Archiv Bd. 145. 1896.
21. Marchand: Beitr. zur Kenntnis der Geschwülste des Gangl. Gasser: Festschr. für Rindfleis 1907.
22. Marchand: Festschr. f. intern. Virch. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin Bd. 1. 1891.
23. Martius: Frankf. Zeitschr. f. Pathologie Bd. 12.
24. Oberdorfer: Zieglersche Beitr. Bd. 41. 1907.
25. Perls: Archiv f. Ophthalmologie Bd. 19. 1873.
26. Peters: Zur Kenntnis der Ganglioneurome. Frankf. Zeitschr. f. Pathologie Bd. 13. 1913.
27. Pick: Die Marchandschen Nebennieren und ihre Neoplasmen. Arch. f. Gynäkologie Bd. 64. 1901.
28. Pick u. M. Bielschowsky: Zeitschr. f. die gesamte Neurologie u. Psychiatrie Bd. 6. 1911.
29. Poll: Entwicklung der Nebennieren.
30. Ribbert: Geschwulstlehre 1904.
31. Ritchie u. Bruce: Virch-Arch. Bd. 157.
32. Robertson: Ganglioneuroblastom. Virch.-Arch. Bd. 220. 1915.
33. Schmidt, M. B.: Virch.-Arch. Bd. 155. 1899.
34. Schott: Inaug.-Dissertation. München 1917.
35. Tuczek: Beitr. zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol. Bd. 53 1912.
36. Walters: Nebennierenkrebs mit ungewöhnl. endokrinen Erscheinungen 1924.
37. Wassmund: Virch.-Arch. Bd. 226. 1919.
38. Weichselbaum: Virch.-Arch. Bd. 85. 1884.